

Trombocyten, trombine, trombose en het hartinfarct

Citation for published version (APA):

Hemker, H. C. (1973). Trombocyten, trombine, trombose en het hartinfarct. *Nederlands Tijdschrift voor Geneeskunde*, 117(24), 398-401.

Document status and date:

Published: 01/01/1973

Document Version:

Publisher's PDF, also known as Version of record

Please check the document version of this publication:

- A submitted manuscript is the version of the article upon submission and before peer-review. There can be important differences between the submitted version and the official published version of record. People interested in the research are advised to contact the author for the final version of the publication, or visit the DOI to the publisher's website.
- The final author version and the galley proof are versions of the publication after peer review.
- The final published version features the final layout of the paper including the volume, issue and page numbers.

[Link to publication](#)

General rights

Copyright and moral rights for the publications made accessible in the public portal are retained by the authors and/or other copyright owners and it is a condition of accessing publications that users recognise and abide by the legal requirements associated with these rights.

- Users may download and print one copy of any publication from the public portal for the purpose of private study or research.
- You may not further distribute the material or use it for any profit-making activity or commercial gain
- You may freely distribute the URL identifying the publication in the public portal.

If the publication is distributed under the terms of Article 25fa of the Dutch Copyright Act, indicated by the "Taverne" license above, please follow below link for the End User Agreement:

www.umlib.nl/taverne-license

Take down policy

If you believe that this document breaches copyright please contact us at:

repository@maastrichtuniversity.nl

providing details and we will investigate your claim.

Trombocyten, trombine, trombose en het hartinfarct

H. C. Hemker *

De stelling dat stolling, d.w.z. de omzetting van fibrinogeen in onoplosbaar fibrine, niets te maken heeft met arteriële trombose, kan op goede gronden worden verdedigd. Het meest imposante bewijs hiervoor is wel het voorkomen van long-embolie bij congenitale afibrinogenemie (Ingram e.a. 1966). Stolling wordt veroorzaakt door trombine. Het ligt dus voor de hand te concluderen dat ook trombine bij het ontstaan van trombose wel een geringe rol zal spelen (Koster 1972).

Het moderne onderzoek van de biochemie, de fysiologie en de morfologie van de trombocyt wijst duidelijk op de belangrijke rol die het ADP (adenosine-difosfaat) speelt bij het ontstaan van trombocytenaggregaten, en daarmee bij de trombogenese (Born en Cross 1963; Davey en Lander 1965; Mustard e.a. 1966; Jørgensen e.a. 1967). Voor de oppervlakkige toeschouwer is hiermee het beeld rond, immers: (a) trombine veroorzaakt stolling, en stolling is van geen belang voor de trombogenese; (b) ADP veroorzaakt trombocytenaggregatie en is wel van belang voor de trombogenese, ergo: trombosebestrijding dient te geschieden door beïnvloeding van de werking van ADP en beïnvloeding van trombinegeneratie kan geen invloed hebben.

Desnoods kan men er nog op wijzen dat bloedstolling secundair kan optreden in stilstaand bloed, nadat er al een plaatjethrombus is ontstaan. Hierdoor wordt de nadruk gelegd op het secundaire belang van trombine.

Deze stellingname lijkt onaanvechtbaar, totdat men zich realiseert dat trombine een directe invloed heeft op de trombocyt. Ook de bloedplaatjes van een patiënt met afibrinogenemie aggregeren onder invloed van trombine (Mustard en Packham 1970). Deze rol van de trombine is waarschijnlijk in vivo veel belangrijker voor hemostase en trombose dan het — in vitro zo imposante — feit dat trombine fibrinogeen doet stollen.

Om dit te verduidelijken lijkt een zeer kort overzicht van de fysiologie van het bloedplaatje hier op zijn plaats.

Wat gebeurt er bij het ontstaan van een laesie van het endotheel? (N.B. Het is aangetoond dat de trombose in atheromateuze arteriën ontstaat op plaatsen waar het atheroom tot een endotheellaesie heeft geleid (Pinniger en Prunty 1946). Er worden cellen vernietigd en er komen onderliggende basale membranen en collageen bloot. In de vernietigde cellen ontstaan enzymatische activiteiten die daar eerst niet waren: de vernietigde cel- en mitochondrionmembranen vertonen een ATPase-activiteit, en uit de lysosomen komen cathepsinen vrij. De ATPase-activiteit veroorzaakt een lokaal hoge concentratie van ADP. De cathepsinen en de uit de cel vrijkomende lipoproteïnen hebben een tromboplastinewerking. Ze zullen met behulp van de stollingsfactoren uit het plasma uiteindelijk tot

* Dr. H. C. Hemker is werkzaam op de afdeling Inwendige Geneeskunde van het Academisch Ziekenhuis Leiden. Laboratoria voor Cardiobiochemie en Bloedstollingsbiochemie.

trombinevorming aanleiding geven. Deze drie factoren, collageen, ADP en trombine gaan nu een ingewikkeld samenspel aan dat uiteindelijk leidt tot het ontstaan van de „hemostatic plug” of de thrombus.

De gecompliceerdheid van het samenspel wordt onder meer veroorzaakt doordat collageen en trombine de trombocyt aanzetten tot de zogenaamde „release”-reactie, waarbij uit de bloedplaatjes o.a. weer ADP en plaatjesfactor 3 vrijkomen. Plaatjesfactor 3 (pf 3) is een lipoproteïne met tromboplastine-activiteit waardoor de trombinevorming weer wordt bevorderd. ADP alleen bewerkstelligt geen release-reactie. Het effect van ADP op de trombocyt is een aggregatie, gevolgd door een desaggregatie, waarbij het plaatje intact blijft en zelfs voor enige tijd refractair is voor verdere toevoeging van ADP (Davey en Lüscher 1968). Verwarring kan ontstaan bij de interpretatie van proeven waarbij tegelijk met de ADP-toevoeging, mechanische beschadiging der release-reactie van de trombocyt in werking stelt (Hovig 1968). Een ADP-infusie in vivo geeft aanleiding tot plaatjesaggregaten, die snel weer oplossen (Born en Cross 1963; Davey en Lander 1965; Mustard e.a. 1966; Jørgensen e.a. 1967). Als er maar genoeg aggregaten zijn, kunnen ze wel degelijk weefselbeschadiging teweegbrengen (Jørgensen e.a. 1967), maar hiervoor is een hoeveelheid ADP nodig die spontaan nooit in de vaten ontstaat.

Overall waar in dit soort proeven gedegranuleerde trombocyten werden aange troffen, d.w.z. de trombocyt in de vorm waarin hij de massa van een arteriële thrombus uitmaakt, vond men ook altijd fibrine, een duidelijk bewijs dat trombine eraan te pas is gekomen (Jørgensen e.a. 1967; Ashford en Freiman 1967, 1968; Nathaniel en Chandler 1968).

In tegenstelling tot het losse reversibele plaatjesaggregaat dat onder invloed van ADP ontstaat, veroorzaakt trombine een vaste irreversibele versmelting van trombocyten waarvan het microscopische beeld moeilijk of niet van de thrombus is te onderscheiden.

De werking van trombine op de trombocyt is zeer specifiek, hiervoor is een intact celmetabolisme van de trombocyt noodzakelijk. Trombine zet de glycolyse in het plaatje aan en als in het medium geen glucose aanwezig is, aggregeren trombocyten niet onder invloed van trombine (Bettex-Galland en Lüscher 1960; De Vreker en De Vreker 1965; Corn 1966; Warshaw e.a. 1966; Haslam 1967; Karparkin 1967; Karparkin en Langer 1968; Kinlough e.a. 1969).

De functie van het losse plaatsjesaggregaat bij het ontstaan van hemostatic plug en trombose is nog duister. Een plausibele hypothese laat zich echter opstellen als men bedenkt wat de rol moet zijn van stroming en diffusie en in welke tijdfasen het hemostatische proces zich voordoet.

Zowel ADP als trombine zijn in het plasma opgelost. Met de endotheellaesie ontstaat een lokale bron voor deze beide stoffen. Tussen de plaats van de bron en de omgeving ontstaat een concentratiegradiënt. Het verloop van deze gradiënt is afhankelijk van de diffusiesnelheid van ADP (c.q. trombine), van de snelheid waarmee de stoffen door het plasma worden afgebroken (ADP overleeft zeer kort in plasma, trombine iets langer) en van de stroomsnelheid. Bij een grote stroomsnelheid zal het gebied rondom de bron waarin de ADP-(c.q. trombine)concentratie hoog genoeg is om stromende bloedplaatjes in te vangen, zeer gering zijn. Ter plaatse van de laesie zal ADP sneller ontstaan dan trombine (ADP ontstaat in een éénstapsproces uit het in relatief hoge concentratie aanwezige ATP; voor het ontstaan van trombine is het op gang komen van het gehele stollingsproces noodzakelijk). ADP aggregereert bloedplaatjes in seconden en des-aggregeert in minuten. Trombine ontstaat in minuten. Het is dus alleszins mogelijk dat binnen het losse plaatjesaggregaat, waar de stroming nagenoeg nul moet zijn,

de trombine de kans krijgt vanuit de bron in de omgeving te diffunderen en het losse aggregaat in een thrombus om te zetten. De toestand wordt nog gecompliceerd doordat trombine de vorming van ADP stimuleert, alsook de eigen vorming; maar dit doet aan de essenties niets af. (Voorlopige modelproeven, met de Werkgroep Biomathematica van het Mathematisch Centrum te Amsterdam verricht, steunen ook het meer gecompliceerde beeld).

Wij zien dus dat zowel ADP als trombine essentieel zijn voor het ontstaan van een hemostatic plug of een plaatjethrombus. Theoretiserend over het eventuele nut of gevaar van anti-aggregatie-therapie (d.w.z. een therapie met ADP-tegenwerkende stoffen) versus antitrombine-therapie (d.w.z. orale antistollingstherapie — de naam kan eigenlijk niet verwarrender zijn) komen de volgende punten naar voren.

1. Anti-aggregatie-therapie grijpt in een vroeg stadium van de thrombusvorming in en valt daarom te verkiezen.
2. Het ADP-aggregaat is reversibel. Hierdoor blijven levensduur en grootte beperkt. ADP wordt namelijk in de circulatie snel afgebroken.
3. Een irreversibele obstruerende thrombus kan slechts ontstaan onder invloed van trombine („irreversibel” ziet even voorbij aan fibrinolyse en rekanalisatie die weer in een geheel andere tijdschaal verlopen).
4. Anti-aggregatie-therapie zal een hemostasestoornis veroorzaken van het type van de trombopathie met verlengde bloedingstijd, d.w.z. profuse bloedingen en „oozing” uit kleine wondjes, vooral van de slijmvliezen.
5. Antistollingstherapie veroorzaakt een hemostasestoornis van het type van de hemofilie, d.w.z. ernstige bloeding uit grotere wonden na een normale eerste fase van de hemostase (normale bloedingstijd).

Welke therapie de voorkeur verdient zal op den duur wel blijken uit de therapeutische marge, de controleerbaarheid van de dosering en de beschikbaarheid van therapeutische maatregelen bij overdosering.

Wat de aggregatie-remmende stoffen betreft, weten wij hierover nog zo goed als niets. Over de orale anticoagulantia weten wij dat het verre van ideale geneesmiddelen zijn, want: (a) de therapeutische marge is klein, slechts onder 10% van het normale „protrombinegehalte” zoals gemeten met het Thrombotestreagens, wordt een nuttig effect gezien; (b) een sterk variërende gevoeligheid van persoon tot persoon maakt een algemeen doseringsschema onmogelijk; (c) de laboratoriumcontrole van het effect zit vol haken en ogen.

Het onvoldoende onderkennen van deze moeilijkheden heeft er al vaak toe geleid dat deze middelen als onwerkzaam of gevaarlijk worden beschouwd.

Voor de praktijk is de uitkomst van de serie Nederlandse „clinical trials” over het nut van orale antistollingstherapie van belang (Loeliger e.a. 1967; Meuwissen e.a. 1969). Al deze trials wezen een nuttig effect van deze therapie uit (**Advies inzake de bestrijding van hart- en vaatziekten aan de gezondheidsraad 1970**).

Het heeft — voor één keer — zin zich hier te beperken tot de Nederlandse onderzoeken. De Nederlandse organisatie van trombosediensten — die mondiaal uniek is — maakt het namelijk mogelijk dat hier te lande als routine de diepe constante antistolling wordt toegepast die voor het verkrijgen van een nuttig effect gebleken is noodzakelijk te zijn. Door de trombosediensten zijn enkele van de nukkens van de orale anticoagulantia bezworen. Het blijven echter lastig toe te passen stoffen, en een therapeuticum — hetzij met anti-aggregatie-, hetzij met anti-trombinewerking — dat een brede therapeutische marge heeft en in een standaarddosering is toe te dienen, zou een zeer welkome aanwinst zijn.

Vooruitgang op dit gebied moet worden verwacht van gedegen klinisch en basiswetenschappelijk onderzoek naar de trombocytenfunctie en de trombinevorming. Snelle en oppervlakkige conclusies zullen in dit moeilijke gebied niet aanstonds opvallen en ze zijn daarom des te gevaarlijker.

Literatuur

- Advies inzake de bestrijding van hart- en vaatziekten aan de Gezondheidsraad (1970) Nr. 715/69, 22 oktober.
- Ashdorf, T. P. en D. G. Freiman (1967) *Amer. J. Path.* **50**, 257; (1968) *Amer. J. Path.* **53**, 599.
- Bettex-Galland, M. en E. F. Lüscher (1960) *Thrombos. Diathes. haemorrh. (Stuttg.)* **4**, 178.
- Born, G. V. R. en M. J. Cross (1963) *Nature (Lond.)* **197**, 974.
- Corn, M. (1966) *J. appl. Physiol.* **21**, 62.
- Davey, M. G. en H. Lander (1965) *Nature (Lond.)* **201**, 730.
- Davey, M. G. en E. F. Lüscher (1968) *Seminars Haemat.* **5**, 5.
- Hamming, J. J. en E. A. Loeliger, niet gepubliceerde resultaten.
- Haslam, R. J. (1967) Mechanisms of blood platelet aggregation. In: S. A. Johnson en W. H. Seegers, *Physiology of hemostasis and thrombosis*, bl. 88. Thomas, Springfield, Ill.
- Hovig, T. (1968) *Ser. Haemat.* **1**, 3.
- Ingram, C. I. C., D. J. McBrien en H. Spencer (1966) *Acta haemat. (Basel)* **35**, 56.
- Jørgensen, L., H. C. Rowsell, T. Hovig, M. F. Glynn en J. F. Mustard (1967) *Lab. Invest.* **17**, 616.
- Karpatkin, S. (1967) *J. clin. Invest.* **46**, 409.
- Karpatkin, S. en R. M. Langer (1968) *J. clin. Invest.* **47**, 2158.
- Kinlough, R. L., M. A. Packham en J. F. Mustard (1969) *Fed. Proc.* **28**, 509.
- Koster, M. (1972) *Ned. T. Geneesk.* **116**, 1457.
- Loeliger, E. A., A. Hensen, F. Kroes, L. M. van Dijk, N. Fekkes, H. de Jonge en H. C. Hemker (1967) *Acta med. scand.* **182**, 5.
- Meuwissen, O. J. A. T., A. C. Vervoor, D. Cohen, F. L. J. Jordan en F. A. Nelemans (1969) *Acta med. scand.* **186**, 361.
- Mustard, J. F. en M. A. Pachham (1970) *Pharmacol. Rev.* **22**, 97.
- Mustard, J. F., H. C. Rowsell, F. Lotz, B. Hegardt en E. A. Murphy (1966) *Exp. molec. Path.* **5**, 43.
- Nathaniel, E. J. H. en A. B. Chandler (1968) *J. Ultrastruct. Res.* **22**, 348.
- Vreker, G. G. de en R. A. de Vreker (1965) *Rev. belge Path.* **31**, 79.
- Warshaw, A. L., L. Laster en N. R. Shulman (1966) *J. clin. Invest.* **45**, 1923.
- November 1972.
- Overgenomen uit *Ned. T. Geneesk.* **117**, nr. 24, 1973.